



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



23

(11)

**EP 0 855 183 A2**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
29.07.1998 Patentblatt 1998/31

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 31/495**, A61K 9/16,  
A61K 9/20

(21) Anmeldenummer: 98100766.9

(22) Anmeldetag: 17.01.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

(30) Priorität: 24.01.1997 DE 19702443

(71) Anmelder:  
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:  
• Ahrens, Gerhard, Dr.  
65835 Liederbach (DE)  
• Mentrup, Edgar, Dr.  
60437 Frankfurt (DE)  
• Maas, Jochen, Dr.  
64390 Erzhausen (DE)  
• Radau, Manfred, Dr.  
65779 Kelkheim (DE)

(54) **Herstellung geschmackskaschierter Zubereitungen antibakteriell wirksamer Chinolonderivaten**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung geschmackskaschierter oraler pharmazeutischer Zubereitungen antibakteriell wirksamer Chinolonderivate sowie durch dieses Verfahren herstellbare Zubereitungen.

EP 0 855 183 A2

zugt ist die Verwendung eines Heizmischers hoher Drehzahl (wie z.B. Henschel Fluidmischer FM4 oder FM10), in dem die Mischungen durch Friktionswärme aufgeheizt werden und der im gleichen Aggregat die Möglichkeit des Zerkleinerens nach dem Erkalten bietet. Unter hoher Drehzahl wird eine Drehzahl von mindestens 3000 UpM verstanden. Die Mischungen werden auf 30°C bis 140°C, bevorzugt 40°C bis 120°C, besonders bevorzugt auf 50°C bis 85°C erhitzt.

Die Erfindung betrifft weiterhin Zubereitungen, die nach diesem Verfahren herstellbar sind.

Unter höheren Fettsäuren werden Fettsäuren mit mindestens 10 C-Atomen verstanden.

Geeignete höhere Fettsäuren sind solche mit 10 bis 22 Kohlenstoffatomen, wobei Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen für das beschriebene Verfahren besonders geeignet sind. Auch Gemische von Fettsäuren sind vorteilhaft einsetzbar. So ist z.B. handelsübliche Stearinsäure, die ein Gemisch aus etwa gleichen Mengen Stearinsäure und Palmitinsäure darstellt, gut einsetzbar. Ein geeigneter weiterer Zuschlagstoff ist z.B. hochdisperses Siliciumdioxid.

Die antibakteriell wirksamen Chinolinderivate besitzen als essentielles Strukturmerkmal die 1-Ethyl-4-oxo-pyridin-3-carbonsäure (siehe Auterhoff, Knabe, Hötje, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 13. Auflage, m 1994, Seite 788). Bevorzugt sind Levofloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Sparfloxacin oder Enoxacin. Besonders bevorzugt sind Levofloxacin und Ofloxacin.

Das Gewichtsverhältnis von Chinolonderivat(en) zu Fettsäure(en) beträgt vorzugsweise von 1:0,3 bis 1:4, besonders bevorzugt: 1:1 bis 1:2.

Die erfindungsgemäß hitzebehandelten und anschließend zerkleinerten Zubereitungen aus antimikrobiell wirksamem Chinolonderivat und höherer Fettsäure können zu Arzneimitteln weiterverarbeitet werden, wie z.B. zu Sachets, Kautabletten oder Trinktabletten.

#### 1. Trinktabletten

Eine Trinktablette ist eine Arzneiform, die dazu bestimmt ist, in einem Glas Wasser innerhalb von höchstens 3 Minuten unter Rühren zu zerfallen und eine Suspension zu bilden, die ein Sieb von 0,715 mm Maschenweite passieren kann.

Trinktabletten bieten sich als Arzneiform für hoch zu dosierende Arzneistoffe an, die als konventionelle Tablette auf Grund ihres großen Volumens schwer schluckbar wären. Die besondere Applikationsweise der Trinktablette in Suspensions- oder Lösungsform erfordert eine hinreichende Geschmackskaschierung schlecht schmeckender Arzneistoffe.

Trinktabletten können mit Hilfsstoffen, die auch für konventionelle Tabletten Verwendung finden, formuliert werden. Typischerweise kommen noch Aromen, Süßstoffe und evtl. Farbstoffe hinzu. Brauchbare Herstelltechnologien sind Feuchtgranulation, Trockengranulation und Direkttablettierung.

#### 2. Sachets

Sachets sind Beutel, die meistens eine Einzeldosis eines Arzneimittels als Pulver oder Granulat enthalten. Zur Applikation wird der Inhalt eines Beutels in einem Glas Wasser suspendiert oder aufgelöst. Geeignete Zuschlagstoffe sind neben Zuckern und Zuckeraustauschstoffen viskositätserhöhende Hilfsstoffe, Fließregulierungsmittel, Aromastoffe, Farbstoffe und evtl. Puffersubstanzen.

#### 3. Kautabletten

Kautabletten sind Tabletten, die vor dem Schlucken zerbissen werden. Gründe für den Einsatz dieser Arzneiform sind im Falle der hochdosierten antibakteriell wirksamen Chinolonderivate ebenfalls Probleme, die bestimmte Patientengruppen mit der Schluckbarkeit konventioneller Tabletten, Filmtabletten, Kapseln oder Dragees haben. Kautabletten enthalten neben anderen üblichen Tablettierhilfsstoffen meistens überwiegend Zucker oder Zuckeraustauschstoffe und auch Aromen.

Die Wirkstofffreisetzung wird in einer USP paddle Apparatur gemessen, wie sie in USP23, Seite 1792, Abschnitt 711, Figur 2 beschrieben ist.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

zeigt die Herstellung einer geschmackskaschierten Grundmischung von Levofloxacin - Hemihydrat.

## Beispiel 3

zeigt die Herstellung einer Levofloxacin - Hemihydrat Trinktablette mit Palmitinsäure als geschmackskaschierender höherer Fettsäure, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurde:

Levofloxacin - Hemihydrat	512,46 mg
Palmitinsäure	422,00 mg
Mikrokristalline Cellulose	457,54 mg
Crospovidone	150,00 mg
Himbeer - Aroma	30,00 mg
Aspartam	60,00 mg

Levofloxacin - Hemihydrat und Palmitinsäure werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, zu einer geschmackskaschierten Grundmischung verarbeitet.

Mikrokristalline Cellulose, Crospovidone, Himbeeraroma und Aspartam werden zugemischt und die Gesamtmischung kompaktiert und über ein 1,0 mm Sieb trocken granuliert. Das Trockengranulat wird zu Trinktabletten verarbeitet.

Die Wirkstofffreisetzungsbestimmungen in einer USP paddle - Apparatur ergaben folgende Ergebnisse:

	FreisetzungsmEDIUM	
	900 ml Wasser	900 ml 0,1 N Salzsäure
nach 5 Minuten	43,5 %	100 %
nach 15 Minuten	58,9 %	100 %
nach 30 Minuten	73,9 %	100 %

## Beispiel 4

zeigt die Herstellung einer Norfloxacin Trinktablette nach dem erfindungsgemäßen Verfahren mit Stearinsäure als geschmackskaschierender höherer Fettsäure. Norfloxacin ist ein Beispiel für einen Arzneistoff mit geringerer Löslichkeit als Levofloxacin.

Norfloxacin	500,00 mg
Stearinsäure	600,00 mg
Maisstärke	711,46 mg
Mikrokristalline Cellulose	638,32 mg
Crospovidone	146,22 mg
Hochdisp. Siliciumdioxid	14,00 mg
Pfirsich-Aroma	30,00 mg
Aspartam	40,00 mg
Acesulfam K	20,00 mg

Norfloxacin und Stearinsäure werden, analog Beispiel 1, zu einer geschmackskaschierten Grundmischung verar-

Substanzen als geschmackskaschierenden Agenzien.

Beispiel	9	10	11	12
Levofloxacin - Hemihydrat	512,45 mg	512,45 mg	512,45 mg	512,45 mg
Stearinsäure	422,00 mg	---	---	---
Stearylalkohol	---	422,00 mg	---	---
Hydriertes Rizinusöl	---	---	422,00 mg	---
Glycerolmonostearat	---	---	---	422,00 mg
Polyvidone 25000	10,00 mg	10,00 mg	10,00 mg	10,00 mg
Maisstärke	487,55 mg	487,55 mg	487,55 mg	487,55 mg
Mikrokristalline Cellulose	400,00 mg	400,00 mg	400,00 mg	400,00 mg
Crospovidone mikronisiert	100,00 mg	100,00 mg	100,00 mg	100,00 mg

Levofloxacin - Hemihydrat und Stearinsäure bzw. Stearylalkohol bzw. Hydriertes Rizinusöl bzw. Glycerolmonostearat werden in einer Reibschale verrieben und in einem Trockenschrank über 1 Stunde auf 80 °C erhitzt. Man läßt abkühlen, pulverisiert die Mischung und mischt mit Polyvidone 25000, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose und Crospovidone mikronisiert. Man granuliert die Mischung mit Wasser, trocknet, passiert durch ein Sieb der Maschenweite 1 mm und verpreßt das Granulat zu Tabletten.

Die Wirkstofffreisetzungsbestimmungen in einer USP paddle - Apparatur ergaben folgende Ergebnisse:

Beispiel	9	10	11	12
Freisetzungsmedium Wasser				
nach 5 Minuten	33,5 %	64,3 %	51,9 %	61,6 %
nach 15 Minuten	46,4 %	81,7 %	76,1 %	74,4 %
nach 30 Minuten	63,4 %	90,6 %	89,3 %	81,5 %
Freisetzungsmedium 0,1 N Salzsäure				
nach 5 Minuten	95,3 %	91,6 %	81,2 %	85,1 %
nach 15 Minuten	100 %	99,4 %	94,0 %	93,8 %
nach 30 Minuten	100 %	100%	100 %	98,6 %

Nach Suspendierung der Trinktabletten aus Beispiel 9 bis 12 in je 100 ml Leitungswasser und Geschmacksbeurteilung ergab sich nur für die Trinktabletten aus Beispiel 9 eine hinreichende Geschmackskaschierung.

#### Vergleichsbeispiel 1

zeigt die Herstellung einer Levofloxacin - Hemihydrat Trinktablette mit Palmitinsäure als höherer Fettsäure, die nicht nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurde.

Levofloxacin - Hemihydrat	512,46 mg
Palmitinsäure	422,00 mg

# EP 0 855 183 A2

(fortgesetzt)

	Freisetzungsmedium	
	900 ml Wasser	900 ml 0,1 N Salzsäure
nach 15 Minuten	62,2 %	100 %
nach 30 Minuten	73,2 %	100 %

Nach Suspendierung der Trinktabletten aus Beispiel 4 und Vergleichsbeispiel 2 in je 100 ml Leitungswasser ergaben sich folgende Ergebnisse der Geschmacksprüfung: Die Zubereitung aus Beispiel 4 mit nach dem erfindungsgemäßen Verfahren geschmackskaschiertem Wirkstoff wies keinen bitteren Geschmack mehr auf, während die nicht erfindungsgemäße Zubereitung nach Vergleichsbeispiel 2 den bitteren Eigengeschmack des Wirkstoffs deutlich erkennen ließ.

## Vergleichsbeispiel 3

zeigt die Herstellung einer Ofloxacin Trinktablette, die nicht nach dem erfindungsgemäßen Verfahren und auch ohne Verwendung einer höheren Fettsäure hergestellt wurde.

Ofloxacin	500,00 mg
Maisstärke	711,46 mg
Mikrokristalline Cellulose	638,32 mg
Crospovidone	146,22 mg
Hochdisp. Siliciumdioxid	14,00 mg
Pfirsich-Aroma	30,00 mg
Aspartam	40,00 mg
Acesulfam K	20,00 mg

Ofloxacin, Maisstärke, Crospovidone, Hochdisperses Siliciumdioxid, Pfirsich-Aroma, Aspartam und Acesulfam K werden gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Die Wirkstofffreisetzungsbestimmungen in einer USP paddle - Apparatur ergaben folgende Ergebnisse:

	Freisetzungsmedium	
	900 ml Wasser	900 ml 0,1 N Salzsäure
nach 5 Minuten	89,9 %	95,4 %
nach 15 Minuten	100 %	97,4 %
nach 30 Minuten	100 %	100 %

Nach Suspendierung der Trinktabletten aus Beispiel 5 und Vergleichsbeispiel 3 in je 100 ml Leitungswasser ergaben sich folgende Ergebnisse der Geschmacksprüfung: Die Zubereitung aus Beispiel 5 mit nach dem erfindungsgemäßen Verfahren geschmackskaschiertem Wirkstoff wies keinen bitteren Geschmack mehr auf, während die nicht erfindungsgemäße Zubereitung nach Vergleichsbeispiel 3 den unangenehm bitteren Eigengeschmack des Wirkstoffs deutlich erkennen ließ.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung oral applizierbarer geschmackskaschierter Arzneizubereitungen mit schneller Wirkstoff-